

SHAPERS-SYNOPSIS

STUDIETITEL	Werkzaamheid en veiligheid van een korte radiotherapiekuur (SCRT) versus totale neoadjuvante therapie bij oudere patiënten met lokaal gevorderd rectumcarcinoom: een multicenter, open-label, gerandomiseerd, pragmatisch klinisch onderzoek
KORTE TITEL	SHAPERS
OPDRACHTGEVER	Jules Bordet Instituut (JBI) - Brussel, België
INDICATIE(S)	Stadium III en hoog-risico stadium II rectumcarcinoom
DOEL ONDERZOEKS-POPULATIE	Proefpersonen ≥ 70 jaar met stadium III of hoog-risico stadium II rectumcarcinoom die in aanmerking komen voor een curatieve behandeling, inclusief preoperatieve korte radiotherapiekuur (SCRT) en een operatie, totale mesorectale excisie (TME) genoemd.
FASE	Pragmatisch onderzoek
OPZET VAN DE STUDIE	<p>SCRT-arm</p> <p>Hoog-risico¹ stadium II of stadium III RC ≥ 70 jaar ECOG PS: ≤ 1 indien > 75 jaar ≤ 2 indien ≤ 75 jaar</p> <p>TNT-arm</p> <p>Tot 24 weken optionele adjuvante chemotherapie</p> <p>6-10 weken² SCRT (5x5Gy) → TME of w&w³ → Bezoek → Opvolgingsperiode 6 jaar</p> <p>Binnen 8 weken → Tot 24 weken optionele adjuvante chemotherapie → 30 dage n → Bezoek</p> <p>6-10 weken⁵ Of 2-4 weken⁵ Totale neoadjuvante therapie (RAPIDO, RAPIDO light, OPRA met inductie- of consolidatiechemotherapie)⁴ → TME of w&w³ → Bezoek → Opvolgingsperiode 6 jaar</p> <p>¹ T4, extramurale invasie (EMVI+), mesorectale fascia betrokkenheid/bedreiging, Opmerking: Proefpersonen met positieve laterale bekkenlymfeknoten komen ook in aanmerking</p> <p>² Na de 1^e dag SCRT</p> <p>³ Restaging moet vóór de operatie worden uitgevoerd</p> <p>⁴ Volgens de beslissing van de onderzoeker</p> <p>⁵ Afhankelijk van het type TNT (OPRA met inductie: 6-10 weken, andere 2-4 weken)</p> <p>Afkortingen: RC: Rectumcarcinoom, PS: Prestatiestatus, SCRT: Korte radiotherapiekuur; TME: Totale mesorectale excisie, EOT: einde van de behandeling, w&w: kijken en afwachten</p>
RATIONALE VAN DE STUDIE	Hoewel de RAPIDO- en PRODIGE 23-studies onlangs totale neoadjuvante therapie (TNT) tot nieuwe zorgstandaard hebben gemaakt voor patiënten met rectumcarcinoom in stadium II-III, waren oudere patiënten in beide studies ondervertegenwoordigd. Daarom is het niet bekend of en in welke mate de resultaten van deze onderzoeken van toepassing zijn op een oudere populatie van proefpersonen, die over het algemeen andere prioriteiten hebben dan jongere en fittere proefpersonen. Deze studie zal het mogelijk maken om te evalueren welke neoadjuvante behandelingsstrategie (alleen SCRT of een TNT-regime) de beste afweging is tussen werkzaamheid en veiligheid bij patiënten ≥ 70 jaar.
DOELSTELLINGEN	<ul style="list-style-type: none"> • Primaire doelstelling: Het primaire doel van de studie is om aan te tonen dat een neoadjuvante behandelingsstrategie van SCRT gevolgd door chirurgie plus of min adjuvante chemotherapie een betere afweging vormt tussen werkzaamheid en veiligheid dan TNT in een oudere populatie met rectumcarcinoom. • Secundaire doelstellingen: De belangrijkste secundaire doelstellingen zijn: <ul style="list-style-type: none"> - De werkzaamheid op korte en lange termijn van de studiebehandelingen beoordelen - De veiligheid en levenskwaliteit van de studiebehandelingen beoordelen

	<ul style="list-style-type: none"> - De impact van studiebehandelingen evalueren in termen van gebruik van middelen voor de gezondheidszorg
EINDPUNTEN	<ul style="list-style-type: none"> • Primaire eindpunten: Het primaire eindpunt is Netto Voordeel, volgens de volgende hiërarchische uitkomstmaten: <ol style="list-style-type: none"> 1. Algehele overleving 3 jaar na randomisatie 2. Progressievrije overleving 3 jaar na randomisatie 3. Perifere sensorische neuropathie met verhoogde graad na 3 jaar na randomisatie 4. Graad ≥ 3 toxiciteit tijdens de behandeling • Secundaire eindpunten: <ul style="list-style-type: none"> - Veiligheid van de studiebehandelingen gedefinieerd als de frequentie van ongewenste voorvallen gemeld in overeenstemming met de NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versie 5.0. - Levenskwaliteit gebaseerd op de vragenlijsten EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-C29, EORTC-QLQ-CIPN20 en EQ-5Q-5L - Naleving van behandeling - Pathologische complete respons - R0-resectie - Behoud van organen - Gebruik van middelen in de gezondheidszorg
AANTAL PROEFPERSONEN	<ul style="list-style-type: none"> • Geschat aantal proefpersonen dat moet worden gescreend: 264 • Geschat aantal proefpersonen om te randomiseren: 230 • Aantal evalueerbare proefpersonen: 230
INCLUSIECRITERIA	<ol style="list-style-type: none"> 1) Leeftijd ≥ 70 jaar 2) ECOG-prestatiestatus (PS): <ul style="list-style-type: none"> - ≤ 1 indien leeftijd > 75 jaar - ≤ 2 indien ≤ 75 jaar oud 3) Histologisch of cytologisch bevestigd adenocarcinoom van het rectum 4) Distale grens van de tumor onder de peritoneale reflectie en binnen 15 cm van de anusring 5) Opereerbaar stadium III of hoog-risico stadium II rectumcarcinoom (hoog-risicotumoren gedefinieerd als tumoren met ≥ 1 van de volgende kenmerken: T4, mesorectale fascia (MRF) betrokkenheid/bedreiging [d.w.z. tumor binnen 1 mm van de MRF], extramuraal veneuze invasie). Patiënten met betrokkenheid van laterale bekkenlymfeknopen komen ook in aanmerking. 6) Adequate beenmergfunctie zoals hieronder gedefinieerd: <ul style="list-style-type: none"> - Absolute neutrofielentelling $\geq 2.000/\mu\text{L}$ - Hemoglobine ≥ 9 g/dl. - Bloedplaatjes $\geq 100.000/\mu\text{L}$ 7) Adequate leverfunctie als hieronder gedefinieerd: <ul style="list-style-type: none"> - Totaal serumbilirubine $\leq 1,5$ x ULN In geval van bekend gilbertsyndroom is < 3xUNL toegestaan - ASAT (SGOT) en ALAT (SGPT) $\leq 2,5$ x ULN - Alkalische fosfatase $\leq 2,5$ x ULN 8) Adequate nierfunctie zoals gedefinieerd door geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) ≥ 30 ml/min/1,73m² (volgens de CKD-EPI 2021-vergelijking). 9) Afwezigheid van klinische aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker, een contra-indicatie vormen voor neo-adjuvante therapie en/of chirurgie. 10) Ondertekend toestemmingsformulier verkregen voorafgaand aan studiegerelateerde procedures.

	<p>11) Mannelijke proefpersonen met een partner die kinderen kan krijgen moeten akkoord gaan met het gebruik van een condoom tijdens het verloop van deze studie en minstens 6 maanden na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel.</p>
<p>UITSLUITINGS-CRITERIA</p>	<p>1) Uitgebreide groei in het craniale deel van het sacrum (boven S2/3 junctie) of de lumbosacrale zenuwwortels die aangeeft dat chirurgie nooit mogelijk zal zijn, zelfs als de tumor aanzienlijk kleiner wordt.</p> <p>2) Aanwezigheid van metastatische ziekte of terugkerende rectumtumor.</p> <p>3) Aanwezigheid van graad ≥ 1 perifere neuropathie volgens de Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0.</p> <p>4) Significante medische, neuro-psychiatrische of chirurgische aandoening, die op dit moment niet onder controle is met de behandeling, die naar de mening van de hoofdonderzoeker de afronding van de studie kan belemmeren.</p> <p>5) Enige contra-indicatie voor bekkenbestraling zoals beoordeeld door de onderzoeker.</p> <p>6) Bekende overgevoelighedsreacties voor de studiegeneesmiddelen of voor hulpstoffen, premedicatie of niet-experimentele geneesmiddelen of concomitante medicatie.</p> <p>7) Alle andere onderzoekstherapieën tegen kanker dan de in het protocol gespecificeerde therapieën (deelname aan andere prospectieve onderzoeken die geen specifieke interventie impliceren, kan worden toegestaan na overleg met de Voorzitter van de Studie).</p> <p>8) Patiënten met een eerdere of gelijktijdige maligniteit waarvan de natuurlijke geschiedenis of behandeling mogelijk de beoordeling van de veiligheid of werkzaamheid kan verstoren.</p> <p>9) Klinisch significante (d.w.z. actieve) cardiovasculaire ziekte: cardiovasculaire ziekte: cerebrovasculair accident/beroerte, myocardinfarct, onstabiele angina pectoris, congestief hartfalen (graad III of IV zoals geïndiceerd door de New York Heart Association), of ernstige hartritmestoornis waarvoor medicatie nodig was in de afgelopen 6 maanden.</p> <p>10) Bekende complete dyhydrpyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiëntie.</p> <p>11) Eerdere behandeling voor rectumcarcinoom.</p> <p>12) Gebruik van brivudine, sorivudine of hun chemisch verwante analogen.</p>
<p>DOSIS/TOEDIENINGS-WEG/REGIME VAN HET/DE EXPERIMENTELE GENEESMIDDEL(EN)</p>	<p>De volgende chemotherapieregimes worden in dit onderzoek gebruikt:</p> <p>mFOLFOX6:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oxaliplatine 85 mg/m² toegediend als een 2-uur durende IV infusie op dag 1; - Leucovorin 400 mg/m² of 200 mg/m² toegediend als een 2-uur durende IV infusie op dag 1; - Fluorouracil 400 mg/m² IV bolus op dag 1; - Fluorouracil 2400 mg/m² 46 uur continue IV infusie, op dag 1 en 2 <p>CAPOX:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oxaliplatine 130 mg/m² toegediend als een 2-uur durende IV infusie op dag 1; - Capecitabine 1000 mg/m² oraal, tweemaal daags, op dag 1 tot 14 <p>5FU/LV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluorouracil 400 mg/m² IV bolus d1, leucovorine 400 mg/m² (of 200 mg/m²) IV d1, en fluorouracil 2400 mg/m² 46u continue IV infusie d1-2; Q2W Of - Fluorouracil 225mg/m² continue IV infusie, in combinatie met radiotherapie. <p>Capecitabine:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Capecitabine: 1000 of 1250 mg/m², oraal , tweemaal daags, op dag 1 tot 14, Q3W Of - Capecitabine: 825 mg/m², oraal , tweemaal daags, in combinatie met radiotherapie.

NIET-MEDICINALE STUDIEBEHANDELING (EN)	<p>Radiotherapie: Alle proefpersonen in de SCRT-arm en TNT-arm die worden behandeld met RAPIDO en RAPIDO light krijgen 5 dagelijkse fracties radiotherapie. Elke fractie bestaat uit 5 Gy met een totale dosis van 25 Gy. Proefpersonen in de TNT-arm die worden behandeld volgens de OPRA CRT-CNCT- of OPRA INCT-CRT-regimes zullen in totaal 50-56 Gy straling ontvangen (toegediend in 25-28 fracties van elk 1,8-2,0 Gy +/- een gelijktijdige geïntegreerde boost en/of een sequentiële boost naar de primaire tumor en betrokken lymfeklieren).</p> <p>Chirurgie: Proefpersonen ondergaan een chirurgische resectie van de primaire tumor in het rectum, volgens de principes van totale mesorectale excisie (als echter een klinische complete respons wordt vastgesteld na neoadjuvante behandeling, kan een watch & wait-strategie worden toegepast).</p>
CONCOMITANTE GENEESMIDDELEN	<p>Toegestaan: Onderzoekers kunnen concomitante geneesmiddelen of behandelingen voorschrijven die nodig geacht worden om gepaste profylactische of ondersteunende zorg te bieden behalve voor de medicatie die als ‘verboden’ wordt bestempeld in de onderstaande paragraaf.</p> <p>Niet toegestaan: De volgende behandelingen zijn niet toegestaan tijdens de behandelingsperiode van de studie en gedurende minstens 28 dagen voorafgaand aan de start van de studiebehandeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle andere onderzoekstherapieën tegen kanker dan de in het protocol gespecificeerde therapieën. - Allopurinol mag niet worden toegediend omdat het de werkzaamheid van 5-FU en capecitabine kan verminderen. - Brivudine, sorivudine of hun chemisch verwante analogen zijn verboden omdat ze DPD onomkeerbaar remmen, wat leidt tot verhoogde fluoropyrimidine-gerelateerde toxiciteit met mogelijk fatale afloop. <p>Kruidengeneesmiddelen en grapefruitconsumptie.</p>
BEOORDELING VAN DE WERKZAAMHEID	<p>De volgende werkzaamheidsparameters worden beoordeeld:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Algehele overleving (OS) 3 jaar na randomisatie - Progressievrije overleving (PFS) 3 jaar na randomisatie - Complete respons (CR) (inclusief pathologische (p)CR voor proefpersonen die een operatie ondergaan en klinische (c)CR voor proefpersonen die een "watch & wait"-strategie volgen) - R0-resectie - Behoud van organen
BEOORDELING VAN DE VEILIGHEID	<p>Klinische en in het laboratorium vastgestelde ongewenste voorvallen (adverse events, AE's) en ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events, SAE's) zullen worden gerapporteerd en geclassificeerd volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versie 5.0.</p>
BEOORDELING VAN DE LEVENSQUALITEIT	<p>De levenskwaliteit wordt beoordeeld op basis van de volgende vragenlijsten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EORTC-QLQ-C30 - EORTC-QLQ-CPIN20 - EQ-5D-5L - EORTC-QLQ-C29
STATISTISCHE ANALYSES	<p>Het primaire doel van deze studie is het aantonen van de superioriteit van de SCRT-arm ten opzichte van de TNT-arm, met als primair eindpunt het Netto Behandelingsvoordeel, gedefinieerd door vier geprioriteerde uitkomstmaten:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) OS 3 jaar na randomisatie (2) PFS 3 jaar na randomisatie (3) Perifere sensorische neuropathie met verhoogde graad 3 jaar na randomisatie (4) graad ≥ 3 toxiciteit tijdens de behandeling <p>Het netto behandelingsvoordeel zal worden geanalyseerd met behulp van Gegaleneraliseerde Paarsgewijze Vergelijkingen (GPC).</p>

	Een steekproefgrootte van 115 proefpersonen per groep (d.w.z. 230 in totaal) zou leiden tot een vermogen van 80% om de superioriteit van de SCRT-arm over de TNT-arm aan te tonen. In totaal moeten 264 proefpersonen worden gescreend om 230 evalueerbare proefpersonen te hebben (in het kader van deze studie wordt een proefpersoon als evalueerbaar beschouwd als hij/zij gerandomiseerd is voor de studie).
STRATIFICATIEFACTOREN	<p>Proefpersonen worden gestratificeerd op basis van de volgende basiskenmerken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumorbetrokkenheid van de mesorectale fascia (tumor binnen ≤ 1 mm vs. > 1 mm van de mesorectale fascia) - Locatie van de tumor (distale grens van de tumor binnen ≤ 5 cm vs. > 5 cm van de anusring) - Type TNT-regime gekozen door de onderzoeker vóór de randomisatie
ETHISCHE OVERWEGINGEN MET BETREKKING TOT DE KLINISCHE STUDIE	<p>Aangezien zowel SCRT gevolgd door operatie (plus of min adjuvante chemotherapie) als SCRT of lange chemo-radiotherapie (CRT) gevolgd/voorafgegaan door chemotherapie en chirurgie standaard behandelingsopties zijn voor patiënten met lokaal gevorderd rectumcarcinoom, en er geen onderzoeksprocedures worden uitgevoerd als onderdeel van deelname aan deze studie, voorzien we geen studiespecifieke risico's voor deelnemende proefpersonen.</p> <p>Afgezien van de extra toxiciteit van chemotherapie in de TNT-arm en een mogelijk, maar onwaarschijnlijk en marginaal, risico op een verslechtering van de algehele overleving in de SCRT-arm, worden er geen risico's verwacht voor de proefpersonen.</p> <p>Anderzijds kunnen proefpersonen in de SCRT-arm mogelijk baat hebben bij deelname aan de studie, omdat ze toxiciteit van chemotherapie kunnen vermijden (waaronder laryngofaryngeale dysesthesie, cardiotoxiciteit, neutropenie, trombocytopenie, bloeddarmoede, orale mucositis, palmoplantaire erythrodysesthesie, diarree, misselijkheid, braken, vermoeidheid/lethargie en perifere neuropathie) en een betere levenskwaliteit kunnen hebben.</p>
DUUR VAN DE STUDIE	<ul style="list-style-type: none"> - Geplande rekruteringsperiode (in maanden): 36 maanden - Geplande behandelingsperiode per proefpersoon (in maanden): maximum 12 maanden - Geplande opvolgingsperiode per proefpersoon (in maanden): 72 maanden
EINDE VAN DE STUDIE	Het einde van de studie wordt verklaard na het laatste bezoek van de laatste proefpersoon.